

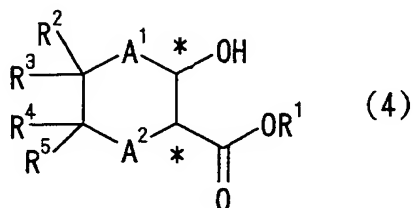
【書類名】 明細書

【発明の名称】 光学活性アミノアルコール類の製造方法

【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記一般式(4)

【化1】

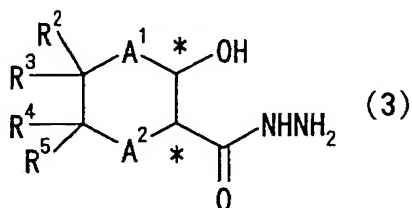


(式中、R<sup>1</sup>は炭素数1～6のアルキル基を表し、R<sup>2</sup>～R<sup>5</sup>はそれぞれ独立して、水素原子、低級アルキル基又は置換基を有していてもよいフェニル基を表し、また、R<sup>2</sup>又はR<sup>3</sup>とR<sup>4</sup>又はR<sup>5</sup>とが互いに結合し、隣接する炭素原子と一緒になって環を形成していてもよい。A<sup>1</sup>は－(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>－を表し、A<sup>2</sup>は－(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>－を表す(但し、m及びnはそれぞれ0～3の整数を表し、m+nは1～3である。)。\*は不斉炭素原子を表す。また、\*の付されたそれぞれの不斉炭素原子上の水酸基及びアルコキシカルボニル基の相対配置はトランスである。)

で表される光学活性ヒドロキシカルボン酸エステルにヒドラジンを作用させて下

記一般式(3)

【化2】



(式中、R<sup>2</sup>～R<sup>5</sup>、A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>、m、n及び\*は前記と同様の意味を表す。但し\*の付されたそれぞれの不斉炭素原子上の水酸基及びヒドラジノカルボニル基の相対配置はトランスである。)

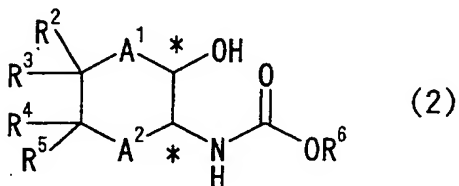
で表される光学活性ヒドロキシカルボン酸ヒドラジド化合物を調製し、次いで下記一般式(6)



(式中、 $R^6$ は炭素数1～6のアルキル基又は置換基を有していてもよいベンジル基を表す。)

で表されるアルコールの存在下、クルチウス反応を行い下記一般式(2)

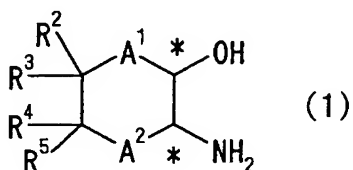
【化3】



(式中、 $R^2 \sim R^6$ 、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $m$ 、 $n$ 及び\*は前記と同じ意味を表す。但し\*の付されたそれぞれの不斉炭素原子上の水酸基及びアルコキシカルボニルアミノ基の相対配置はトランスである。)

で表される光学活性アルコキシカルボニルアミノアルコールを調製し、次いでアミノ基の保護基を脱保護することを特徴とする、下記一般式(1)

【化4】

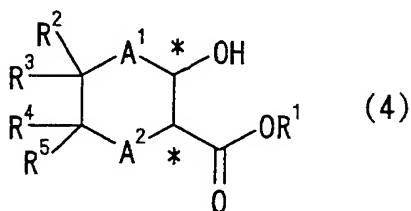


(式中、 $R^2 \sim R^5$ 、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $m$ 、 $n$ 及び\*は前記と同じ意味を表す。但し\*の付されたそれぞれの不斉炭素原子上の水酸基及びアミノ基の相対配置はトランスである。)

で表される光学活性アミノアルコール又はその塩の製造方法。

【請求項2】 下記一般式(4)

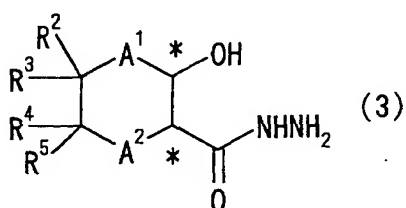
【化5】



(式中、 $R^1 \sim R^5$ 、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $m$ 、 $n$  及び  $*$  は前記と同様の意味を表す。但し  $*$  の付されたそれぞれの不斉炭素原子上の水酸基及びアルコキシカルボニル基の相対配置はトランスである。)

で表される光学活性ヒドロキシカルボン酸エステルにヒドラジンを作用させ下記一般式 (3)

【化6】



(式中、 $R^2 \sim R^5$ 、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $m$ 、 $n$  及び  $*$  は前記と同様の意味を表す。但し  $*$  の付されたそれぞれの不斉炭素原子上の水酸基及びヒドラジノカルボニル基の相対配置はトランスである。)

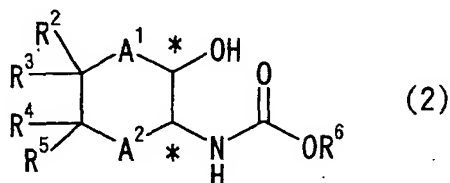
で表される光学活性ヒドロキシカルボン酸ヒドラジド化合物を調製し、次いで下記一般式 (6)



(式中、 $R^6$  は前記と同様の意味を表す。)

で表されるアルコールの存在下、クルチウス反応を行うことを特徴とする、下記一般式 (2)

【化7】

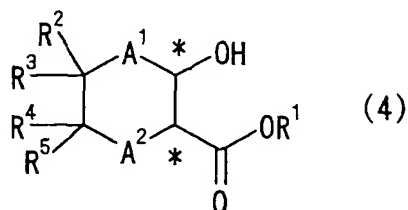


(式中、 $R^2 \sim R^6$ 、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $m$ 、 $n$  及び  $*$  は前記と同じ意味を表す。但し  $*$  の付されたそれぞれの不斉炭素原子上の水酸基及びアルコキシカルボニルアミノ基の相対配置はトランスである。)

で表される光学活性アルコキシカルボニルアミノアルコールの製造方法。

【請求項3】 下記一般式 (4)

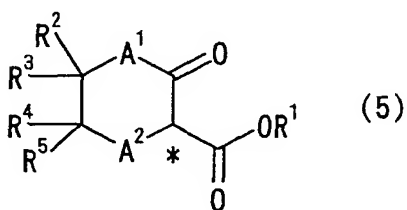
【化8】



(式中、 $R^1 \sim R^5$ 、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $m$ 、 $n$ 及び\*は前記と同様の意味を表す。但し\*の付されたそれぞれの不斉炭素原子上の水酸基及びアルコキシカルボニル基の相対配置はトランスである。)

で表される光学活性ヒドロキシカルボン酸エステルが、下記一般式(5)

【化9】



(式中、 $R^1 \sim R^5$ 、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $m$ 及び $n$ は前記と同じ意味を表す)

で表されるβ-ケトエステルを、光学活性ホスフィン化合物を配位子とするルテニウム錯体の存在下、不斉水素化して得られるものである、請求項1又は2に記載の製造方法。

【請求項4】  $R^6$ が置換基を有していてもよいベンジル基である、請求項1～3の何れかに記載の製造方法。

【請求項5】  $R^6$ がベンジル基である、請求項1～4の何れかに記載の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、医薬品や農薬などの合成中間体や機能性材料等に有用な光学活性アミノアルコール類の製造方法に関するものである。

【0002】

【従来の技術】

光学活性アミノアルコールを合成する方法としては、例えば、シクロヘキセンオキシドにトリアルキルアルミニウムの存在下、光学活性なフェネチルアミンを付加し、次いで脱保護して製造する方法（非特許文献1参照）や、シクロヘキセンオキシドにアジドを付加させ、得られた2-アジドシクロアルカノールをリパーゼで光学分割した後、アジドを還元して製造する方法（非特許文献2参照）、更には、2-オキシシクロアルカンカルボン酸エステルを、ベーカーイースト（baker's yeast）で還元し、得られた光学活性-シス-2-ヒドロキシシクロアルカンカルボン酸エステルを、ヒドラジドに導いた後、亜硝酸と反応させオキサゾリジノンとし、次いで水酸化リチウム水溶液で鹸化して製造する方法（非特許文献3参照）などが知られている。

しかしながら、従来の方法では経済性や効率性の面から未だ工業的に適した製造方法とは言えず、工業的に適した光学活性アミノアルコール類の製造方法の開発が望まれていた。

#### 【0003】

##### 【非特許文献1】

エル・イー・オーバーマン(L. E. Overman)他著、J. Org. Chem., 1985年, 第50巻, p. 4154-4155

##### 【非特許文献2】

アミ・エイイチ(Ei' ichi Ami)他著、Biosci. Biotechnol. Biochem., 1999年, 第63巻 第12号, p. 2150-2156

##### 【非特許文献3】

エム・ベルタウ(M. Bertau)他著、テトラヘドロン：アシメトリー(Tetrahedron: Asymmetry) 2001年, 第12巻, p. 2103-2107

#### 【0004】

##### 【発明の解決しようとする課題】

本発明の目的は、入手容易で安価な原料を用い、経済性や効率性に優れ工業的に適した光学活性アミノアルコール類、特にトランス体の光学活性アミノアルコール類の製造方法を提供することにある。

#### 【0005】

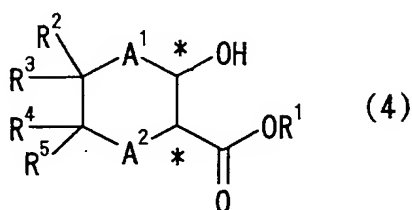
【課題を解決するための手段】

このような事情において、本発明者らは、前記目的を達成するために鋭意研究を行ってきた。その結果、入手が容易なβ-ケトエステル類を不斉水素化して得られるトランス体の光学活性ヒドロキシエステル類にヒドラジンを作用させ、光学活性ヒドラジノカルボニルアルコール類となし、次いでアルコールの存在下、クルチウス (Curtius) 転位反応を行い、光学活性アルコキシカルボニルアミノアルコール類を得、更にアミノ基の保護基を脱保護することにより、光学活性アミノアルコール類が高い光学純度で、高収率で得られることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0006】

即ち、本発明は、下記一般式(4)

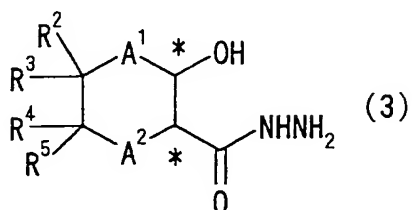
【化10】



(式中、R<sup>1</sup>は炭素数1～6のアルキル基を表し、R<sup>2</sup>～R<sup>5</sup>はそれぞれ独立して、水素原子、低級アルキル基又は置換基を有していてもよいフェニル基を表し、また、R<sup>2</sup>又はR<sup>3</sup>とR<sup>4</sup>又はR<sup>5</sup>とが互いに結合し、隣接する炭素原子と一緒になって環を形成していてもよい。A<sup>1</sup>は－(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>－を表し、A<sup>2</sup>は－(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>－を表す(但し、m及びnはそれぞれ0～3の整数を表し、m+nは1～3である。)。\*は不斉炭素原子を表す。また、\*の付されたそれぞれの不斉炭素原子上の水酸基及びアルコキシカルボニル基の相対配置はトランスである。)

で表される光学活性ヒドロキシカルボン酸エステルにヒドラジンを作用させて下記一般式(3)

【化 1 1】



(式中、 $R^2 \sim R^5$ 、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $m$ 、 $n$  及び  $*$  は前記と同様の意味を表す。但し  $*$  の付されたそれぞれの不斉炭素原子上の水酸基及びヒドラジノカルボニル基の相対配置はトランスである。)

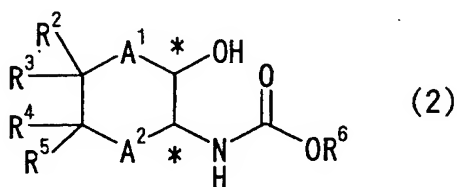
で表される光学活性ヒドロキシカルボン酸ヒドラジド化合物を調製し、次いで下記一般式 (6)



(式中、 $R^6$  は炭素数 1 ～ 6 のアルキル基又は置換基を有していてもよいベンジル基を表す。)

で表されるアルコールの存在下、クルチウス反応を行い下記一般式 (2)

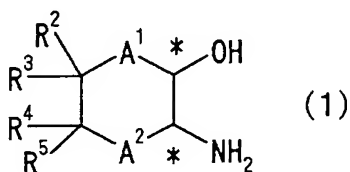
【化 1 2】



(式中、 $R^2 \sim R^6$ 、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $m$ 、 $n$  及び  $*$  は前記と同じ意味を表す。但し  $*$  の付されたそれぞれの不斉炭素原子上の水酸基及びアルコキシカルボニルアミノ基の相対配置はトランスである。)

で表される光学活性アルコキシカルボニルアミノアルコールを調製し、次いでアミノ基の保護基を脱保護することを特徴とする、下記一般式 (1)

【化 1 3】



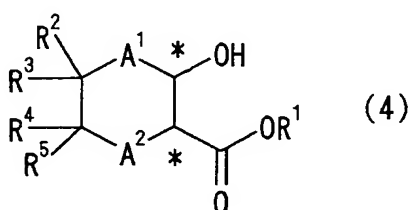
(式中、 $R^2 \sim R^5$ 、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $m$ 、 $n$ 及び\*は前記と同じ意味を表す。但し\*の付されたそれぞれの不斉炭素原子上の水酸基及びアミノ基の相対配置はトランスである。)

で表される光学活性アミノアルコール又はその塩の製造方法に関する。

【0007】

また、本発明は、下記一般式(4)

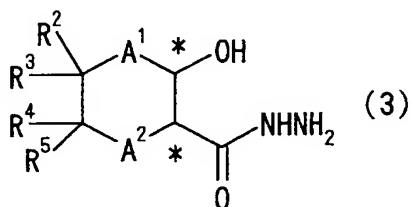
【化14】



(式中、 $R^1 \sim R^5$ 、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $m$ 、 $n$ 及び\*は前記と同様の意味を表す。但し\*の付されたそれぞれの不斉炭素原子上の水酸基及びアルコキシカルボニル基の相対配置はトランスである。)

で表される光学活性ヒドロキシカルボン酸エステルにヒドラジンを作用させ下記一般式(3)

【化15】



(式中、 $R^2 \sim R^5$ 、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $m$ 、 $n$ 及び\*は前記と同様の意味を表す。但し\*の付されたそれぞれの不斉炭素原子上の水酸基及びヒドラジノカルボニル基の相対配置はトランスである。)

で表される光学活性ヒドロキシカルボン酸ヒドラジド化合物を調製し、次いで下記一般式(6)



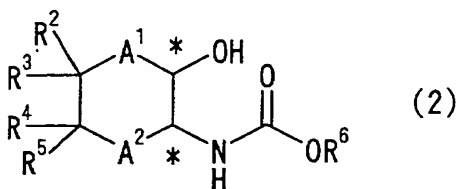
(式中、 $R^6$ は前記と同様の意味を表す。)

で表されるアルコールの存在下、クルチウス反応を行うことを特徴とする、下記



一般式 (2)

【化 1 6】



(式中、 $R^2 \sim R^6$ 、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $m$ 、 $n$  及び  $*$  は前記と同じ意味を表す。但し  $*$  の付されたそれぞれの不斉炭素原子上の水酸基及びアルコキシカルボニルアミノ基の相対配置はトランスである。)

で表される光学活性アルコキシカルボニルアミノアルコールの製造方法に関する

【0008】

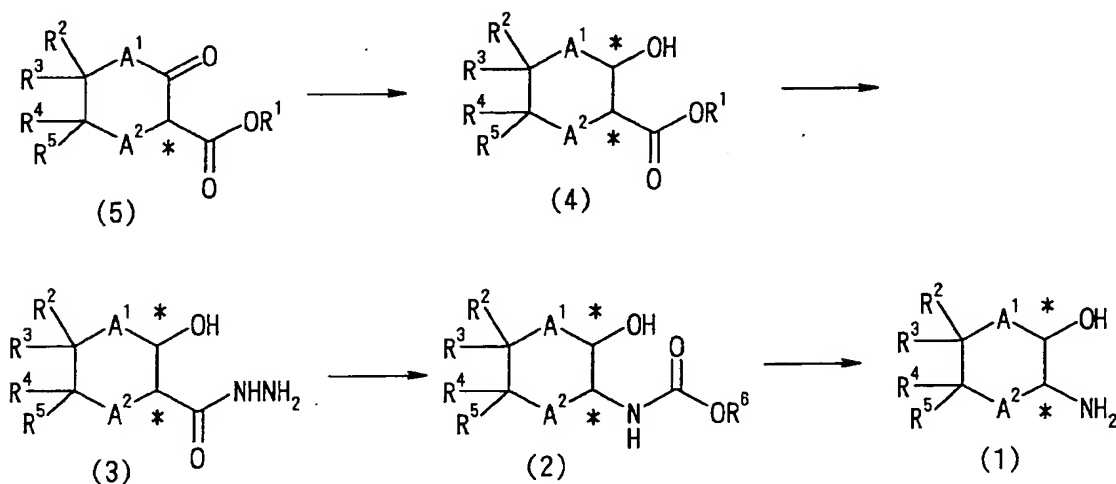
【発明の実施の形態】

以下に本発明について更に詳細に説明する。

本発明における光学活性アミノアルコール類の製造方法を反応スキームで示すと大略以下のようなになる。

【0009】

【化 1 7】



【0010】

(上記反応スキーム中、 $R^1$  は炭素数 1 ~ 6 のアルキル基を表し、 $R^2 \sim R^5$  は

それぞれ独立して、水素原子、低級アルキル基又は置換基を有していてもよいフェニル基を表し、また、 $R^2$ 又は $R^3$ と $R^4$ 又は $R^5$ とが互いに結合し、隣接する炭素原子と一緒になって環を形成していてもよい。 $R^6$ は炭素数1～6のアルキル基又は置換基を有していてもよいベンジル基を表す。 $A^1$ は $-(CH_2)_m-$ を表し、 $A^2$ は $-(CH_2)_n-$ を表す（但し、 $m$ 及び $n$ はそれぞれ0～3の整数を表し、 $m+n$ は1～3である。）。\*は不斉炭素原子を表す。また、\*の付された隣接する不斉炭素原子上の置換基の相対配置はトランスである。）

【0011】

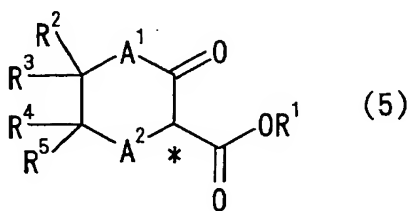
即ち、光学活性ヒドロキシカルボン酸エステル（4）にヒドラジンを作用させ、光学活性ヒドロキシカルボン酸ヒドラジド（3）となし、次いでアルコールの存在下、クルチウス転位反応を行い、光学活性アルコキシカルボニルアミノアルコール（2）を得、更にアミノ基の保護基を脱保護することにより、光学活性環状アミノアルコール（1）が形成され、また、脱保護反応又はその後処理時に系内に必要量の酸を存在させればその塩が形成される。

【0012】

本発明の製造方法における原料物質である光学活性ヒドロキシカルボン酸エステル（4）は、例えば、下記一般式（5）

【0013】

【化18】



【0014】

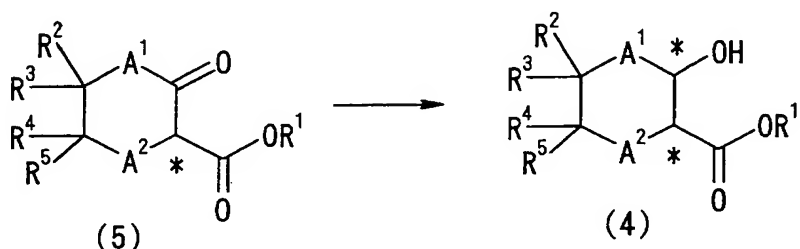
（式中、 $R^1 \sim R^5$ 、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $m$ 及び $n$ は前記と同じ意味を表す）  
で表されるβ-ケトエステルを、光学活性ホスフィン化合物を配位子とするルテニウム錯体の存在下、不斉水素化することにより製造することができる。

上記反応スキームには、これらの一連の反応が示されている。

【0015】

本発明の原料物質となる光学活性ヒドロキシカルボン酸エステル(4)は公知物質であり、種々の方法により製造することができるが、前記したようにβ-ケトエステル(5)を、光学活性ホスフィン化合物を配位子とするルテニウム錯体の存在下、不斉水素化することにより製造することが好ましい。その反応を以下に示す。

【化19】



(式中、 $R^1 \sim R^5$ 、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $m$ 、 $n$ 及び\*は前記と同様の意味を表す。但し、一般式(4)において、\*の付されたそれぞれの不斉炭素原子上の水酸基及びアルコキシカルボニル基の相対配置はトランスである。)

【0016】

上記一般式(4)及び(5)において、 $R^1$ で表されるアルキル基としては、例えば炭素数1～6の直鎖状又は分岐状のアルキル基が好ましいものとして挙げられ、具体的には、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基などを挙げるができる。

上記一般式(1)、(2)、(3)、(4)及び(5)において、 $R^2 \sim R^5$ で表される低級アルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基などの炭素数1～4の直鎖状又は分岐状のアルキル基を挙げるができる。

また、 $R^2 \sim R^5$ で表される置換基を有していてもよいフェニル基の置換基としては、反応に関与しない基であれば特に制限されないが、例えば、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基等の低級アルキル基；例えば、メトキシ基

、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基等の低級アルコキシ基；例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子等のハロゲン原子などを挙げることができる。

これらの置換基は、1～5個の何れでも良く、また、複数ある場合それらが全て同じである必要はない。

#### 【0017】

また、 $R^2$ 又は $R^3$ と $R^4$ 又は $R^5$ とが互いに結合し、隣接する炭素原子と一緒になって環を形成している場合の環としては、脂肪族、芳香族何れの環でも良い。脂肪族の環としては、例えば、炭素数3～6のポリメチレン環が挙げられ、具体例としては、トリメチレン環、テトラメチレン環、ペンタメチレン環、ヘキサメチレン環などを挙げることができる。また、これらの環は、反応に関与しない置換基を有していてもよく、そのような置換基の具体例としては、例えば、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基などの低級アルキル基；例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基などの低級アルコキシ基；例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子などのハロゲン原子などを挙げることができる。

$R^2$ 又は $R^3$ と $R^4$ 又は $R^5$ とが互いに結合し、隣接する炭素原子と一緒になって芳香環を形成している場合の具体例としては、例えば、ベンゼン環、ナフタレン環、フェナントレン環、フラン環、チオフェン環、ベンゾフラン環、イソベンゾフラン環、ピロール環、ピリジン環、ピリミジン環、ピラジン環、ピリダジン環、インドール環、イソインドール環、キノリン環、イソキノリン環などを挙げることができる。また、これら芳香環は、反応に関与しない置換基を有していてもよく、そのような置換基の具体例としては、例えば、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基などの低級アルキル基；例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基などの低級アルコキシ基；例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子などのハロゲン原子などを挙げることができる。

#### 【0018】

上記一般式(2)及び(6)において、 $R^6$ で表されるアルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基などの炭素数1～4のアルキル基を挙げることができる。

また、置換基を有していてもよいベンジル基としては、1個又は2個以上の置換基を有していてもよいベンジル基が挙げられる。ベンジル基の置換基としては、反応に関与しない基であれば特に制限されないが、例えば、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基などのアルキル基；例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロキシ基などのアルコキシ基；例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子などのハロゲン原子、ニトロ基、フェニル基などを挙げることができる。置換される位置としては、ベンゼン環及びメチレン基の何れであってもよい。

$R^6$ が、置換基を有していてもよいベンジル基の場合の具体例としては、例えば、ベンジル基、*p*-メチルフェニルメチル基、*p*-エチルフェニルメチル基、*p*-メトキシフェニルメチル基、3, 5-ジメチルフェニルメチル基、*p*-フルオロフェニルメチル基、*p*-クロロフェニルメチル基、2, 6-ジクロロフェニルメチル基、 $\alpha$ -フェニルエチル基、*o*-ニトロフェニルメチル基、*p*-ニトロフェニルメチル基、*p*-シアノフェニルメチル基、ジフェニルメチル基、トリフェニルメチル基、ナフチルメチル基、ナフチルジフェニルメチル基、*p*-メトキシフェニルジフェニルメチル基などを挙げることができる。より好ましい具体例としては、例えば、ベンジル基、*p*-メチルフェニルメチル基、*p*-エチルフェニルメチル基、*p*-メトキシフェニルメチル基、3, 5-ジメチルフェニルメチル基、3, 5-ジメトキシフェニルメチル基、*p*-フルオロフェニルメチル基、*p*-クロロフェニルメチル基、 $\alpha$ -フェニルエチル基などを挙げることができる。更に好ましくは、ベンジル基を挙げることができる。

#### 【0019】

一般式(1)～(5)において、 $A^1$ は $-(CH_2)_m-$ を表し、 $A^2$ は $-(CH_2)_n-$ を表し、 $m$ 及び $n$ はそれぞれ0～3の整数を表すが、 $m=0$ のときは

、 $A^1$ は単結合（結合手）となり、 $n=0$ のときは、 $A^2$ は単結合（結合手）となる。

### 【0020】

上記一般式（5）で表される $\beta$ -ケトエステルとしては、5～7員の炭素環を有し、（置換）アルコキシカルボニル基及び $\beta$ -オキシ基を有する化合物であり、オキシ基の還元反応の反応条件において反応性の官能基を有さないものであれば特に制限はない。そのような $\beta$ -ケトエステルの具体例としては、例えば、2-オキシシクロペンタンカルボン酸メチル、2-オキシシクロペンタンカルボン酸エチル、2-オキシシクロペンタンカルボン酸ブチル、2-オキシシクロペンタンカルボン酸ヘキシル、3, 4-ジメチル-2-オキシシクロペンタンカルボン酸メチル、3-エチル-2-オキシシクロペンタンカルボン酸メチル、3, 4-ジブチル-2-オキシシクロペンタンカルボン酸エチル、3, 4, 4-トリメチル-2-オキシシクロペンタンカルボン酸メチル、3-フェニル-2-オキシシクロペンタンカルボン酸メチル、3, 4-ジフェニル-2-オキシシクロペンタンカルボン酸メチル、3-（p-トリル）-2-オキシシクロペンタンカルボン酸ブチル、3-（o-トリル）-2-オキシシクロペンタンカルボン酸メチル、3-（4-メトキシフェニル）-2-オキシシクロペンタンカルボン酸メチル、3-（4-n-ブトキシフェニル）-2-オキシシクロペンタンカルボン酸メチル、3, 4-ジ（4-フルオロフェニル）-2-オキシシクロペンタンカルボン酸メチル、3-（4-クロロフェニル）-2-オキシシクロペンタンカルボン酸メチル、1-オキソ-2-インダンカルボン酸メチル、5-メチル-1-オキソ-2-インダンカルボン酸メチル、6-フルオロ-1-オキソ-2-インダンカルボン酸メチル、5-メチル-1-オキソ-2-インダンカルボン酸メチル、1-オキソ-2-ペルヒドロインダンカルボン酸メチル、5-メトキシ-1-オキソ-2-ペルヒドロインダンカルボン酸メチル、2-オキシシクロヘキサンカルボン酸メチル、2-オキシシクロヘキサンカルボン酸エチル、2-オキシシクロヘキサンカルボン酸ヘキシル、3-メチル-2-オキシシクロヘキサンカルボン酸エチル、3-ブチル-4-メチル-2-オキシシクロヘキサンカルボン酸エチル、3, 4, 4-トリメチル-2-オキシシクロヘキサンカルボン酸エチル、

4- (tert-ブチル) -2-オキソシクロヘキサンカルボン酸エチル、3-  
4-ジフェニル-2-オキソシクロヘキサンカルボン酸ヘキシル、3- (4-イ  
ソプロポキシフェニル) -2-オキソシクロヘキサンカルボン酸メチル、4- (2-フルオロフェニル) -2-オキソシクロヘキサンカルボン酸メチル、1-オ  
キソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸エチル、6-  
メトキシ-1-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレンカルボン酸エ  
チル、1-オキソペルヒドロナフタレンカルボン酸メチル、6-フルオロ-1-  
オキソペルヒドロナフタレンカルボン酸メチル、2-オキソシクロヘプタンカル  
ボン酸メチル、2-オキソシクロヘプタンカルボン酸エチル、2-オキソシクロ  
ヘプタンカルボン酸ブチル、3-メチル-2-オキソシクロヘプタンカルボン酸  
エチル、3-ブチル-4-メチル-2-オキソシクロヘプタンカルボン酸エチル  
、3-フェニル-2-オキソシクロヘプタンカルボン酸エチル、2-オキソイン  
ダンカルボン酸メチル、5-メチル-2-オキソインダンカルボン酸メチル、6-  
フルオロ-2-オキソインダンカルボン酸メチル、5-メチル-2-オキソイ  
ンダンカルボン酸メチル、2-オキソペルヒドロインダンカルボン酸メチル、5-  
メトキシ-2-オキソペルヒドロインダンカルボン酸メチル、2-オキソ-1  
、2, 3, 4-テトラヒドロナフタレンカルボン酸エチル、3-オキソ-1, 2  
、3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸エチル、6-メトキシ-2-  
オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレンカルボン酸エチル、2-オ  
キソペルヒドロナフタレンカルボン酸メチル、3-オキソペルヒドロナフタレン  
-2-カルボン酸メチル、6-フルオロ-2-オキソペルヒドロナフタレンカル  
ボン酸メチル、1-オキソペルヒドロアズレン-2-カルボン酸メチル等を挙げ  
ることができる。

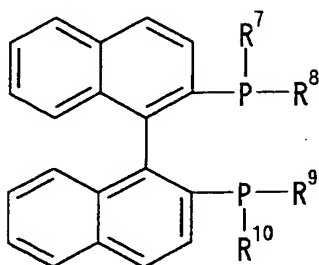
### 【0021】

本発明の製造方法の好ましい態様としては、一般式(5)で表されるβ-ケト  
エステル類を、光学活性ホスフィン化合物を配位子とするルテニウム錯体の存在  
下、不斉水素化することにより一般式(4)で表される光学活性ヒドロキシカル  
ボン酸エステルを得る方法が挙げられる。

この不斉水素化反応に用いられる光学活性ホスフィン化合物としては、例えば

、下記一般式 (7)

【化20】



(7)

(式中、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 及び $R^{10}$ はそれぞれ独立して、置換基を有しているも良いアリール基又は置換基を有しているも良い炭素数3～8のシクロアルキル基を表す。)

で表される光学活性ホスフィン化合物が挙げられる。

【0022】

上記一般式 (7) において、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 及び $R^{10}$ で表される、置換基を有しているも良いアリール基のアリール基としては、例えば、フェニル基、ナフチル基等が好ましいものとして挙げられる。また、炭素数3～8のシクロアルキル基の具体例としては、例えば、シクロプロピル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基等が挙げられる

これらアリール基、シクロアルキル基の置換基としては、例えば、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基などの炭素数1～4のアルキル基；例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子などのハロゲン原子；例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基などの炭素数1～4のアルコキシ基；例えば、トリフルオロメチル基、トリクロロメチル基などのハロゲン化アルキル基、ベンジルオキシ基などを例示することができる。

好ましい $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 及び $R^{10}$ の具体例としては、フェニル基、4-トリル基、3-トリル基、4-メトキシフェニル基、3, 5-キシリル基、3, 5-ジ-*tert*-ブチルフェニル基、4-メトキシ-3, 5-ジメチルフェニル



基、4-メトキシ-3, 5-ジ-tert-ブチルフェニル基、ナフチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基などが挙げられる。

【0023】

上記一般式(7)で表される光学活性ホスフィン化合物の好ましい具体例としては、例えば、特開昭61-63690号公報、特開昭62-265293号公報等に記載されている第3級ホスフィン化合物等が挙げられる。それら好ましい具体例を以下に列挙する。

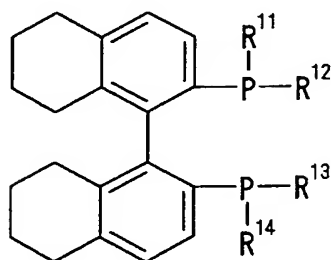
【0024】

2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル、2, 2'-ビス[ジ(p-トリル)ホスフィノ]-1, 1'-ビナフチル、2, 2'-ビス[ジ(3, 5-キシリル)ホスフィノ]-1, 1'-ビナフチル、2, 2'-ビス[ジ(3, 5-ジ-tert-ブチル)ホスフィノ]-1, 1'-ビナフチル、2, 2'-ビス[ジ(4-メトキシ-3, 5-ジメチルフェニル)ホスフィノ]-1, 1'-ビナフチル、2, 2'-ビス(ジシクロペンチルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル、2, 2'-ビス(ジシクロヘキシルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル。

【0025】

また、本発明に係る不斉水素化反応に用いられる他の光学活性ホスフィン化合物としては、例えば、下記一般式(8)

【化21】



(8)

(式中、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 及び $R^{14}$ はそれぞれ独立して、置換基を有していても良いアリール基又は置換基を有していても良い炭素数3～8のシクロア

ルキル基を表す。)

で表される光学活性ホスフィン化合物が挙げられる。

#### 【0026】

上記一般式(8)において、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 及び $R^{14}$ で表される置換基を有していても良いアリール基及び置換基を有していても良い炭素数3～8のシクロアルキル基の具体例等は、前述した $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 及び $R^{10}$ におけるそれらと同じである。

上記一般式(8)で表される光学活性ホスフィン化合物の好ましい具体例としては、例えば、特開平4-139140号公報等に記載されている第3級ホスフィン化合物等が挙げられる。それら好ましい具体例を以下に列挙する。

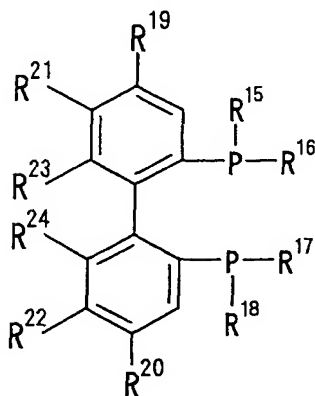
#### 【0027】

2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-5, 5', 6, 6', 7, 7', 8, 8'-オクタヒドロ-1, 1'-ビナフチル、2, 2'-ビス[ジ(p-トリル)ホスフィノ)-5, 5', 6, 6', 7, 7', 8, 8'-オクタヒドロ-1, 1'-ビナフチル、2, 2'-ビス[ジ(3, 5-キシリル)ホスフィノ)-5, 5', 6, 6', 7, 7', 8, 8'-オクタヒドロ-1, 1'-ビナフチル、2, 2'-ビス[ジ(4-メトキシ-3, 5-ジメチルフェニル)ホスフィノ)-5, 5', 6, 6', 7, 7', 8, 8'-オクタヒドロ-1, 1'-ビナフチル。

#### 【0028】

更に、本発明に係る不斉水素化反応に用いられる他の光学活性ホスフィン化合物としては、例えば、下記一般式(9)

## 【化22】



(9)

(式中、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 及び $R^{18}$ は、それぞれ独立して、置換基を有していても良いアリール基又は置換基を有していても良い炭素数3～8のシクロアルキル基を示し、 $R^{19}$ 及び $R^{20}$ は、それぞれ独立して、水素原子又は炭素数1～4のアルキル基を示し、 $R^{21}$ 及び $R^{22}$ は、それぞれ独立して、水素原子、メチル基、メトキシ基又はハロゲン原子を示し、 $R^{23}$ 及び $R^{24}$ は、それぞれ独立して、メチル基、メトキシ基又はトリフルオロメチル基を示し、また、 $R^{21}$ と $R^{23}$ 又は $R^{22}$ と $R^{24}$ とが一緒になってメチレンジオキシ基を形成していてもよい。)

で表される光学活性ホスフィン化合物が挙げられる。

## 【0029】

上記一般式(9)において、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 及び $R^{18}$ で表される置換基を有していても良いアリール基及び置換基を有していても良い炭素数3～8のシクロアルキル基の具体例等は、前述した $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 及び $R^{10}$ におけるそれらと同じである。

上記一般式(9)で表される光学活性ホスフィン化合物の好ましい具体例としては、例えば、特開平10-182678号、特開平11-269185号、特開2000-16997号等に記載されている第3級ホスフィン化合物等が挙げられる。それら好ましい具体例を以下に列挙する。

## 【0030】

[(5, 6), (5', 6')] -ビス(メチレンジオキシ) ビフェニル-2,

2' -ジイル] ビス (ジフェニルホスフィン)、 [(5, 6), (5', 6')  
) -ビス (メチレンジオキシ) ビフェニル-2, 2' -ジイル] ビス [ジ (p-  
トリル) ホスフィン]、 [(5, 6), (5', 6') -ビス (メチレンジオキ  
シ) ビフェニル-2, 2' -ジイル] ビス [ジ (3, 5-キシリル) ホスフィン  
]、 [(5, 6), (5', 6') -ビス (メチレンジオキシ) ビフェニル-2  
, 2' -ジイル] ビス [ジ (4-メトキシ-3, 5-ジメチルフェニル) ホス  
フィン]、

[(5, 6), (5', 6') -ビス (メチレンジオキシ) ビフェニル-2, 2'  
' -ジイル] ビス [ジ (4-メトキシ-3, 5-ジ-tert-ブチルフェニル  
) ホスフィン]、 [(5, 6), (5', 6') -ビス (メチレンジオキシ) ビ  
フェニル-2, 2' -ジイル] ビス (ジシクロヘキシルホスフィン)。

### 【0031】

また、上記以外で、一般式 (9) で表される光学活性ホスフィン化合物に該当  
するものとして、以下の化合物を挙げることができる。

2, 2' -ジメチル-6, 6' -ビス (ジフェニルホスフィノ) -1, 1' -  
ビフェニル、2, 2' -ジメチル-6, 6' -ビス (ジ (p-トリル) ホスフィ  
ノ) -1, 1' -ビフェニル、2, 2' -ジメチル-6, 6' -ビス (ジ (3,  
5-キシリル) ホスフィノ) -1, 1' -ビフェニル、2, 2' -ジメチル-6  
, 6' -ビス (ジ (4-メトキシ-3, 5-ジメチルフェニル) ホスフィノ) -  
1, 1' -ビフェニル、2, 2' -ジメチル-6, 6' -ビス (ジ (4-メトキシ  
-3, 5-ジ-tert-ブチルフェニル) ホスフィノ) -1, 1' -ビフェ  
ニル、2, 2' -ジメチル-6, 6' -ビス (ジシクロヘキシルホスフィノ) -  
1, 1' -ビフェニル、2, 2' -ジメトキシ-6, 6' -ビス (ジフェニルホ  
スフィノ) -1, 1' -ビフェニル、2, 2' -ジメトキシ-6, 6' -ビス (ジ  
(p-トリル) ホスフィノ) -1, 1' -ビフェニル、2, 2' -ジメトキシ  
-6, 6' -ビス (ジ (3, 5-キシリル) ホスフィノ) -1, 1' -ビフェニ  
ル、2, 2' -ジメトキシ-6, 6' -ビス (ジ (4-メトキシ-3, 5-ジメ  
チルフェニル) ホスフィノ) -1, 1' -ビフェニル、2, 2' -ジメトキシ-  
6, 6' -ビス (ジ (4-メトキシ-3, 5-ジ-tert-ブチルフェニル)

ホスフィノ) - 1, 1' - ビフェニル、2, 2' - ジメトキシ - 6, 6' - ビス  
(ジシクロヘキシルホスフィノ) - 1, 1' - ビフェニル、2, 2' - ジメチル  
- 3, 3' - ジクロロ - 4, 4' - ジメチル - 6, 6' - ビス (ジフェニルホス  
フィノ) - 1, 1' - ビフェニル、2, 2' - ジメチル - 3, 3' - ジクロロ -  
4, 4' - ジメチル - 6, 6' - ビス (ジ (p - トリル) ホスフィノ) - 1, 1'  
' - ビフェニル、2, 2' - ジメチル - 3, 3' - ジクロロ - 4, 4' - ジメチ  
ル - 6, 6' - ビス (ジ (3, 5 - キシリル) ホスフィノ) - 1, 1' - ビフェ  
ニル、2, 2' - ジメチル - 3, 3' - ジクロロ - 4, 4' - ジメチル - 6, 6'  
' - ビス (ジ (4 - メトキシ - 3, 5 - ジメチルフェニル) ホスフィノ) - 1,  
1' - ビフェニル。

【0032】

本発明に係る一般式 (4) で表される光学活性ヒドロキシカルボン酸エステル  
の好ましい製造法においては、上述した一般式 (7)、(8) 又は (9) で表さ  
れる光学活性ホスフィン化合物の1種又は2種以上とルテニウムとからなる錯体  
で、一般式 (5) で表されるβ - ケトエステル類を不斉水素化する。

これらの光学活性ホスフィン化合物は、何れも (R) - 体及び (S) - 体が存  
在するので、目的とする光学活性ヒドロキシカルボン酸エステル (4) の絶対配  
置に応じて何れかを選択すればよい。

この不斉水素化反応において用いられるルテニウム錯体の製造方法としては、  
例えば、文献 (K. Mashimaら, J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1208 (1989))  
に記載の方法に準じて、 $[Ru(\text{アリール})X_2]_2$  (Xは、塩素原子、臭素原  
子又はヨウ素原子である。) と、L (Lは、前記した光学活性ホスフィン化合物  
である。) とを有機溶媒 (例えば、塩化メチレンとエタノールの混合溶媒等) 中  
、加熱攪拌することにより調製することができる。

このようにして調製されるルテニウム錯体の具体例としては、例えば、以下の  
如きものを挙げることができる。

【0033】

$[RuCl(\text{ベンゼン})(L)]Cl$ 、  
 $[RuBr(\text{ベンゼン})(L)]Br$ 、

[RuI (ベンゼン) (L)] I、  
[RuCl (p-シメン) (L)] Cl、  
[RuBr (p-シメン) (L)] Br、  
[RuI (p-シメン) (L)] I、  
[RuCl (メシチレン) (L)] Cl、  
[RuBr (メシチレン) (L)] Br、  
[RuI (メシチレン) (L)] I、  
[RuCl (ヘキサメチルベンゼン) (L)] Cl、  
[RuBr (ヘキサメチルベンゼン) (L)] Br、  
[RuI (ヘキサメチルベンゼン) (L)] I、  
[ {RuCl (L) }<sub>2</sub> (μ-Cl)<sub>3</sub>] [NH<sub>2</sub>Me<sub>2</sub>]、  
[ {RuCl (L) }<sub>2</sub> (μ-Cl)<sub>3</sub>] [NH<sub>2</sub>Et<sub>2</sub>]、  
[ {RuCl (L) }<sub>2</sub> (μ-Cl)<sub>3</sub>] [NH<sub>2</sub>Pr<sub>2</sub>]、  
[ {RuCl (L) }<sub>2</sub> (μ-Cl)<sub>3</sub>] [NH<sub>2</sub> (i-Pr)<sub>2</sub>]。

**【0034】**

本発明に係る一般式(4)で表される光学活性ヒドロキシカルボン酸エステル  
の好ましい製造法において用いられる、前記光学活性ホスフィン化合物を配位子  
とするルテニウム錯体のより好ましいものとしては、[(5, 6), (5', 6  
' )-ビス(メチレンジオキシ) ビフェニル-2, 2'-ジイル] ビス(ジフェ  
ニルホスフィン) 類(SEGPHOS類; 以下、「SEGPHOSs」と略記す  
ることもある)を光学活性ホスフィン化合物として用いた、以下のものを挙げる  
ことができる。

**【0035】**

[RuCl (ベンゼン) { (R) 又は (S) -SEGPHOS } ] Cl、  
[RuBr (ベンゼン) { (R) 又は (S) -SEGPHOS } ] Br、  
[RuI (ベンゼン) { (R) 又は (S) -SEGPHOS } ] I、  
[RuCl (p-シメン) { (R) 又は (S) -SEGPHOS } ] Cl、  
[RuBr (p-シメン) { (R) 又は (S) -SEGPHOS } ] Br、  
[RuI (p-シメン) { (R) 又は (S) -SEGPHOS } ] I、

[RuCl (メシチレン) { (R) 又は (S) -SEGPHOS } ] Cl、  
[RuBr (メシチレン) { (R) 又は (S) -SEGPHOS } ] Br、  
[RuI (メシチレン) { (R) 又は (S) -SEGPHOS } ] I、  
[RuCl (ヘキサメチルベンゼン) { (R) 又は (S) -SEGPHOS } ] Cl、

[RuBr (ヘキサメチルベンゼン) { (R) 又は (S) -SEGPHOS } ] Br、

[RuI (ヘキサメチルベンゼン) { (R) 又は (S) -SEGPHOS } ] I、

( ) [ {RuCl { (R) 又は (S) -SEGPHOS } } <sub>2</sub> (μ-Cl) <sub>3</sub> ] [ NH<sub>2</sub>Me<sub>2</sub> ]、

[ {RuCl { (R) 又は (S) -SEGPHOS } } <sub>2</sub> (μ-Cl) <sub>3</sub> ] [ NH<sub>2</sub>Et<sub>2</sub> ]、

[ {RuCl { (R) 又は (S) -SEGPHOS } } <sub>2</sub> (μ-Cl) <sub>3</sub> ] [ NH<sub>2</sub>Pr<sub>2</sub> ]、

[ {RuCl { (R) 又は (S) -SEGPHOS } } <sub>2</sub> (μ-Cl) <sub>3</sub> ] [ NH<sub>2</sub> (i-Pr) <sub>2</sub> ]。

#### 【0036】

( ) 本発明に係る不斉水素化反応を実施するには、一般式(5)で表されるβ-ケトエステル類を、光学活性ホスフィン化合物を配位子とするルテニウム錯体の存在下で、不斉水素化反応に付すことにより行われる。

本発明に係る不斉水素化反応は、有機溶媒中で行うことができる。有機溶媒としては、反応に関与しないものであれば特に制限されないが、例えば、トルエン、ベンゼン、キシレン、クロロベンゼン等の芳香族炭化水素類；酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル等の脂肪族エステル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類；ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、ジブロモメタン等のハロゲン化炭化水素類；メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類などを挙げることができる。これらは単独で用いても、また二種以上の混合溶媒として用いてもよい。

これらの溶媒の中でより好ましい溶媒としてはアルコール類が挙げられ、メタノール、エタノールが特に好ましい。

また、これらの溶媒の使用量は、原料化合物（基質）に対して、約0.1～10倍容量、好ましくは約0.5～3倍容量の範囲である。

### 【0037】

本発明の不斉水素化反応に用いられるルテニウム錯体の量は、原料化合物（基質）1モルに対して1/20000～1/10モル程度、好ましくは1/1000～1/100モル程度の範囲で使用される。

水素圧は、0.5～10MPa程度、好ましくは1～5MPa程度の範囲である。

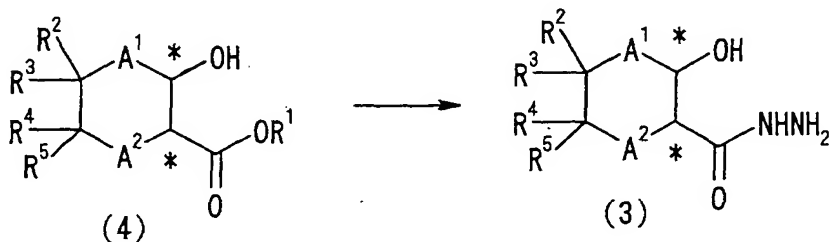
反応温度は、30～100℃程度、好ましくは50～90℃程度の範囲が採用され、前記の温度を保ちながら約0.5～100時間、好ましくは1～24時間反応させることにより、不斉水素化反応を円滑に行うことができる。

上記の反応によって得られた反応液から、公知の方法、例えば、溶媒抽出、蒸留、晶析、再結晶、カラムクロマトグラフィーなどによって、一般式（4）で表される化合物を得ることができる。

### 【0038】

本発明に係る一般式（3）で表される光学活性ヒドロキシカルボン酸ヒドラジドの製造方法は、光学活性ヒドロキシカルボン酸エステル、好ましくは上述した方法により得られる一般式（4）で表される光学活性ヒドロキシカルボン酸エステルに有機溶媒中、ヒドラジン又はその水和物を作用させることにより行われる。その反応式を以下に示す。

### 【化23】



（式中、 $R^1 \sim R^5$ 、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $m$ 、 $n$ 及び\*は前記と同様の意味を表す。但



し\*の付されたそれぞれの不斉炭素原子上の水酸基及びアルコキシカルボニル基、水酸基及びヒドラジノカルボニル基の相対配置はトランスである。)

### 【0039】

本反応において使用される有機溶媒としては、反応に関与しないものであれば特に制限されないが、例えば、トルエン、ベンゼン、キシレン、クロロベンゼン等の芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類；ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、ジブromoメタン等のハロゲン化炭化水素類；メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類などを挙げることができる。これらは単独で用いても、また二種以上の混合溶媒として用いてもよい。これらの溶媒の中でより好ましい溶媒としてはアルコール類が挙げられ、メタノール、イソプロパノールが特に好ましい。

また、これらの溶媒の使用量は、基質である一般式(4)で表される光学活性ヒドロキシカルボン酸エステルに対して、約0.1～10倍容量、好ましくは約0.5～3倍容量の範囲である。

本反応に用いられるヒドラジン又はヒドラジン水和物の量は、基質1モルに対して1～5モル程度、好ましくは1.1～1.5モル程度の範囲で使用される。

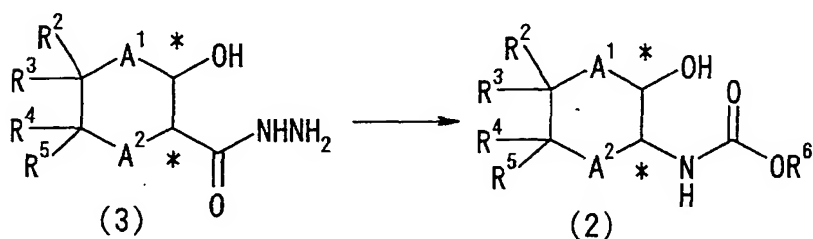
反応温度は、一般には0～120℃程度、好ましくは50～100℃程度の範囲が採用される。

上記の反応によって得られた反応液から、公知の方法、例えば、溶媒抽出、蒸留、晶析、再結晶、カラムクロマトグラフィーなどによって、一般式(3)の化合物を得ることができる。

### 【0040】

本発明に係る光学活性アルコキシカルボニルアミノアルコール(2)の製造方法は、一般式(3)で表される光学活性ヒドロキシカルボン酸ヒドラジドをアルコールの存在下にてクルチウス(Curtius)転位反応させることにより製造するものである。その反応式を以下に示す。

【化24】



(式中、 $R^2 \sim R^6$ 、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $m$ 、 $n$ 及び\*は前記と同じ意味を表す。但し\*の付されたそれぞれの不斉炭素原子上の水酸基及びヒドラジノカルボニル基、水酸基及びアルコキシカルボニルアミノ基の相対配置はトランスである。)

【0041】

本発明に係る上記転位反応を実施するには、一般式(3)で表される光学活性ヒドロキシカルボン酸ヒドラジドを有機溶媒中、アルコールの存在下で亜硝酸塩を作用させること、又は亜硝酸塩を作用させた後にアルコールを反応させることにより行われる。

本反応で用いられるアルコールとしては、下記一般式(6)



(式中、 $R^6$ は前記と同じ意味である。)

で表されるアルコールが挙げられる。

【0042】

本反応で用いられる上記一般式(6)で表されるアルコールの具体例としては、例えば、メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、イソブタノール、*sec*-ブタノール、*tert*-ブタノールなどの脂肪族アルコール類；ベンジルアルコール、*p*-メチルフェニルメタノール、*p*-エチルフェニルメタノール、*p*-メトキシフェニルメタノール、3,5-ジメチルフェニルメタノール、*p*-フルオロフェニルメタノール、*p*-クロロフェニルメタノール、2,6-ジクロロフェニルメタノール、 $\alpha$ -メチルベンジルアルコール、*o*-ニトロフェニルメタノール、*p*-ニトロフェニルメタノール、*p*-シアノフェニルメタノール、ジフェニルメタノール、トリフェニルメタノール、ナフチルメタノール、ナフチルジフェニルメタノール、*p*-メトキシフェニ

ルジフェニルメタノールなどのベンジルアルコール類などを挙げることができる。

より好ましい具体例としてはベンジルアルコール、p-メチルフェニルメタノール、p-エチルフェニルメタノール、p-メトキシフェニルメタノール、3,5-ジメチルフェニルメタノール、3,5-ジメトキシフェニルメタノール、p-フルオロフェニルメタノール、p-クロロフェニルメタノール、 $\alpha$ -メチルベンジルアルコールなどを挙げることができる。更に好ましくは、ベンジルアルコール、p-メチルフェニルメタノール、p-メトキシフェニルメタノール、 $\alpha$ -メチルベンジルアルコールを挙げることができる。

アルコールの使用量は、一般式(3)で表される化合物1モルに対し1モル以上、好ましくは、2モル～3モル程度の範囲で使用される。

#### 【0043】

本反応で用いられる亜硝酸塩の具体例としては、亜硝酸ナトリウム、亜硝酸カリウムなどを挙げることができる。

亜硝酸塩の使用量は、一般式(3)で表される化合物(基質)1モルに対し、1～2モル、好ましくは1.1モル～1.5モルの範囲で使用される。

#### 【0044】

本発明に係る転位反応は、酸存在下で行うことが好ましい。転位反応で用いられる酸としては、塩酸、硫酸、リン酸、酢酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸等を挙げることができる、好ましくは、塩酸、硫酸、酢酸等を挙げることができる。

本反応は、有機溶媒中で行うことができる。有機溶媒としては、反応に関与しないものであれば特に制限されないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン等の脂肪族炭化水素類、トルエン、ベンゼン、キシレン、クロロベンゼン等の芳香族炭化水素類；酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル等の脂肪族エステル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類；ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、ジブロモメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類；アセトン、メチルエチルケトン、ジエチルケトン、メチルイソブチルケトン、シクロヘキサノン等のケトン類などを挙げるこ

ができる。

これらは単独で用いても、また二種以上の混合溶媒として用いてもよい。溶媒として好ましくは芳香族炭化水素類、より好ましくは、トルエンを挙げることができる。

また、これらの溶媒の使用量は、基質に対して、約0.1～10倍容量、好ましくは約0.5～3倍容量の範囲である。

#### 【0045】

反応温度は、一般には－20～100℃程度、好ましくは－10～60℃程度の範囲が採用される。

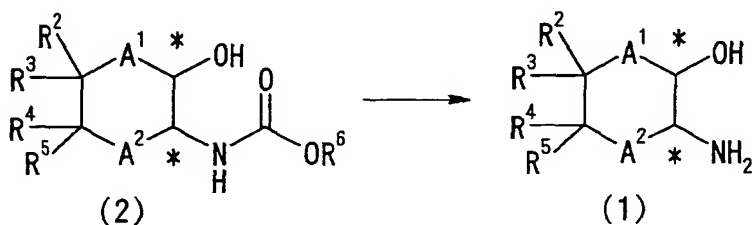
上記の反応によって得られた反応液から、公知の方法、例えば、溶媒抽出、蒸留、晶析、再結晶、カラムクロマトグラフィーなどによって、一般式(2)で表される化合物を得ることができる。

なお、本発明の方法によれば、原料化合物(3)の立体構造は保持されたまま、光学活性な化合物(2)を得ることができる。

#### 【0046】

本発明の光学活性アミノアルコール又はその塩(1)の製造方法は、一般式(2)で表される光学活性アルコキシカルボニルアミノアルコールの窒素原子上の保護基であるアルコキシカルボニル基を脱保護することにより行われる。その反応式を以下に示す。

#### 【化25】



(式中、 $R^2 \sim R^5$ 、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $m$ 、 $n$ 及び\*は前記と同じ意味を表す。但し\*の付されたそれぞれの不斉炭素原子上の水酸基及びアルコキシカルボニルアミノ基、水酸基及びアミノ基の相対配置はトランスである。)

#### 【0047】

本発明に係る脱保護反応を実施するには、一般式(2)で表される光学活性アルコキシカルボニルアミノアルコールを、例えばPROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS, Second Edition, 315～341ページ「6 Protection for the Amino Group, Carbamates」に記載の方法に準じて行うことができる。即ち、R<sup>6</sup>がメチル基やエチル基といったアルキル基の場合は、例えば臭化水素/酢酸のような酸触媒、あるいは水酸化カリウム/水/アルコールといったアルカリ性触媒を用いることによって脱保護を行うことができる。また、置換基を有していてもよいベンジル基の場合は、例えばパラジウム-炭素のような触媒を用い水素ガス等で脱保護を行うことができる。

また、脱保護の別法として、Org. Biomol. Chem., 2003, 1, 1106-1111に記載のように、カリウムトリメチルシラノレートのようなトリメチルシラノールのアルカリ金属化合物によっても脱保護を行うことができる。

このようにして得られた、光学活性アミノアルコールは、酸によりアミン塩としても得ることができる。アミン塩とするには、得られた光学活性アミノアルコールを所望の酸と反応させることによって行われるが、脱保護を酸触媒を用いて行う場合に、酸を過剰に(アミン塩を形成するに十分な量)用いて脱保護反応を行えば、光学活性アミノアルコールは塩として得られるので、そのようにしてアミン塩を得ることも可能である。得られたアミン塩は晶析、再結晶、溶媒濃縮等の通常用いられる操作によって単離することができる。

#### 【0048】

#### 【実施例】

以下、実施例を用いて本発明を更に具体的に説明するが、本発明は、これら実施例により何ら限定されるものではない。

なお、実施例中での生成物の測定に用いた機器装置類は次の通りである。

核磁気共鳴スペクトル:

①DRX500 (BRUKER JAPAN CO. LTD.)。

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz)、<sup>13</sup>C-NMR。

## ②Gemini 2000 (Varian)

 $^1\text{H-NMR}$  (200MHz)

ガスクロマトグラフィー (GLC) :

Hewlett Packard 5890-II

## 【0049】

実施例1 (R, R) - 2-ヒドロキシシクロペンタンカルボン酸メチルの合成  
1 Lオートクレープに  $[\text{Me}_2\text{NH}_2] [\{\text{RuCl}((\text{R})\text{-segphos})\}(\mu\text{-Cl})_3]$  0.419 g (0.509 mmol) を加え、2-オキソシクロペンタンカルボン酸メチル72.41 g (509.3 mmol)、塩化メチレン253 mL及びメタノール36 mLの混合液を加え、水素圧1 MPaで、40℃で18時間攪拌した。冷却後、水素を放出し、溶剤を回収して濃縮物100.3 gを得、これを減圧蒸留(70~80℃/93.3 Pa)して標題化合物71.15 gを得た。収率88%。この化合物のエナンチオマー過剰率(以下、%eeとする)及びジアステレオマー過剰率(以下、%deとする)をガスクロマトグラフィー(カラム: CHIRASIL DEX-CB)で分析したところ、それぞれ99.3%ee、96.7%deであった。

$^1\text{H-NMR}$  (500MHz)  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.6-1.8 (m, 4H), 2.0 (m, 2H), 2.7 (br, 2H), 3.7 (s, 3H), 4.4 (m, 1H)。

## 【0050】

実施例2 (S, S) - 2-ヒドロキシシクロペンタンカルボン酸メチルの合成  
100 mLオートクレープに  $[\{\text{RuCl}(\text{p-cymene})(\text{S})\text{-segphos}\}] \text{Cl}$  96.9 mg (0.106 mmol) を加え、予め脱気した2-オキソシクロペンタンカルボン酸メチル3.00 g (21.1 mmol)、塩化メチレン15.7 mL及びメタノール2.3 mLの混合液を加え、水素圧5 MPaで、60℃で18時間攪拌した。冷却後、水素を放出し、溶剤を回収して濃縮物3.05 gを得、これをクーゲルロールで蒸留を行って(93.9 Pa)、標題化合物2.33 gを得た。収率73%。得られた生成物を実施例1と同様に分析、測定したところ、99.3%ee、94.2%deであった。

$^1\text{H-NMR}$  (200MHz)  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.6–1.8 (m, 4H), 2.0 (m, 2H), 2.7 (br, 2H), 3.7 (s, 3H), 4.4 (m, 1H)。

## 【0051】

実施例3 (R, R)–2–ヒドロキシシクロヘキサンカルボン酸エチルの合成

1Lオートクレーブに [ {RuCl (p-cymene) (R)–segphos} ] Cl 0.539g (0.588 mmol) を加え、あらかじめ脱気しておいた2–オキシシクロヘキサンカルボン酸エチル100.0g (587.5 mmol) と塩化メチレン400mLの混合液を窒素雰囲気下加え、水素圧2MPaで、40℃で22時間、次いで60℃で91時間撹拌した。冷却後、水素を放出して溶剤を回収し濃縮物123.91gを得、これを減圧蒸留(80~90℃/93.3Pa)して標題化合物99.37gを得た。収率98%。得られた生成物を実施例1と同様に分析、測定したところ、97.5% ee、87.5% deであった。

$^1\text{H-NMR}$  (200MHz)  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.3 (t,  $J=7.1\text{ Hz}$ , 3H), 1.2–1.4 (m, 3H), 1.6–1.8 (m, 3H), 2.0 (m, 2H), 2.2 (m, 1H), 2.8 (d,  $J=3.2\text{ Hz}$ , 1H), 3.8 (m, 1H), 4.2 (q,  $J=7.1\text{ Hz}$ , 2H)。

## 【0052】

実施例4 (R, R)–2–ヒドロキシシクロペンタンカルボン酸ヒドラジドの合成

200mL 4つ口フラスコに (R, R)–2–ヒドロキシシクロペンタンカルボン酸メチル18.47g (128.1 mmol) と2–プロパノール75mLを加え、撹拌を開始した。そこにヒドラジン–水和物12.83g (256.2 mmol) を20℃にて1時間30分を要して滴下した。滴下終了後、85℃で15時間撹拌した。反応終了後、加熱を停止して室温まで放冷し、結晶を析出させた。結晶を濾取し、数mLの2–プロパノールで洗浄した。得られた結晶を乾燥し、標題化合物10.89gを得た。収率59%。この化合物のアンチ体とシン体の比率は高速液体クロマトグラフィー (カラム: Inertsil ODS

－3 V) により測定したところ、アンチ／シン＝99／1以上であった。

$^1\text{H-NMR}$  (500MHz)  $\delta$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) : 1.5－1.6 (m, 1H), 1.7－1.8 (m, 3H), 1.9－2.0 (m, 2H), 2.4 (m, 2H), 4.2－4.3 (m, 1H)。

【0053】

実施例5 (S, S)－2－ヒドロキシシクロペンタンカルボン酸ヒドラジドの合成

50mL 4つ口フラスコに (S, S)－2－ヒドロキシシクロペンタンカルボン酸メチル 2.33 g (16.2mmol) と 2－プロパノール 9.3ml を加え、攪拌を開始した。そこにヒドラジーン水和物 1.62 g (32.3mmol) を 23℃にて30分を要して滴下した。滴下終了後、85℃で15時間攪拌した。反応終了後、加熱を停止して室温まで放冷し、結晶を析出させた。結晶を濾取し、少量の 2－プロパノールで洗浄した。得られた結晶を乾燥し、標題化合物 1.50 g を得た。収率 63%。この化合物のアンチ体とシン体の比率を実施例 4 と同様にして測定したところ、アンチ／シン＝99／1以上であった。

$^1\text{H-NMR}$  (200MHz)  $\delta$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) : 1.5－1.6 (m, 1H), 1.7－1.8 (m, 3H), 1.9－2.0 (m, 2H), 2.4 (m, 2H), 4.2－4.3 (m, 1H)。

【0054】

実施例6 (R, R)－2－ヒドロキシシクロヘキサンカルボン酸ヒドラジドの合成

1L の 4つ口フラスコに (R, R)－2－ヒドロキシシクロヘキサンカルボン酸エチル 102.5 g (595mmol) と 2－プロパノール 400mL を投入し、攪拌を開始した。そこにヒドラジーン水和物 44.7 g (893mmol) を 13℃にて30分を要して滴下した。滴下終了後、80℃で9.5時間攪拌した。反応終了後、加熱を停止して室温まで放冷し、結晶を析出させた。結晶を濾取し、少量の 2－プロパノールで洗浄した。得られた結晶を乾燥し、標題化合物 30.10 g を得た。収率 32%。

$^1\text{H-NMR}$  (500MHz)  $\delta$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) : 1.1－1.2 (m, 3H)



), 1.3 (m, 1H), 1.6–1.7 (m, 3H), 1.8–1.9 (m, 2H), 3.5 (m, 1H), 4.0 (s, 2H), 4.4 (d, J = 5 Hz, 1H), 8.7 (s, 1H)。

## 【0055】

実施例7 (R, R)－2－N－ベンジルオキシカルボニルアミノシクロペンタノールの合成

50 mL 反応フラスコに (R, R)－2－ヒドロキシシクロペンタンカルボン酸ヒドラジド 0.500 g (3.47 mmol)、トルエン 1.5 mL 及び水 0.5 mL を加え、濃硫酸 0.375 g (3.82 mmol) を 3℃ で 30 分を要して滴下した。次に、ベンジルアルコール 1 mL (9.71 mmol) を加えた後、亜硝酸ナトリウム 0.263 g (3.82 mmol) の 0.5 mL 水溶液を 3℃ で 1 時間を要して滴下した。滴下終了後、1 時間攪拌した。この反応容器から有機相だけを分取して、予め 55℃ に加熱しておいたトルエン入りの反応フラスコに、55℃ で滴下した。滴下終了後、2 時間攪拌した。反応液を分液し、有機相を 5 mL の飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。水相から n-ブタノール 2 mL で抽出したものを有機相に合わせた後、溶剤回収を行い、得られた粗製物 0.98 g をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1）で分離精製し、標題化合物 0.435 g を得た。収率 50%。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz)  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) : 1.2–1.8 (m, 4H), 1.9–2.1 (m, 2H), 3.6–3.7 (m, 2H), 4.0 (m, 1H), 4.9 (br, 1H), 5.1 (s, 2H), 7.3–7.4 (m, 5H)。

## 【0056】

実施例8 (R, R)－2－N－ベンジルオキシカルボニルアミノシクロペンタノールの合成

実施例7において濃硫酸を35%塩酸に代えた以外は実施例7と同様に操作して、収率46%で標題化合物を得た。得られた化合物のNMRスペクトルは実施例7のデータと一致した。

## 【0057】

実施例9 (R, R) - 2 - N - ベンジルオキシカルボニルアミノシクロペンタノールの合成

実施例7において濃硫酸を酢酸に代えた以外は実施例7と同様に操作して、収率16%で標題化合物を得た。得られた化合物のNMRスペクトルは実施例7のデータと一致した。

【0058】

実施例10 (R, R) - 2 - N - イソプロピルオキシカルボニルアミノシクロペンタノールの合成

100 mL反応フラスコに (R, R) - 2 - ヒドロキシシクロペンタンカルボン酸ヒドラジド10.00 g (69.36 mmol)、トルエン20 mL及び水25 mLを加え、35%塩酸7.7 mL (76.3 mmol) を3℃で30分を要して滴下した。次に、2-プロパノール10 mL (131 mmol) を加えた後、亜硝酸ナトリウム5.26 g (76.3 mmol) の10 mL水溶液を2℃で1時間を要して滴下した。滴下終了後、1時間攪拌し、この反応液から有機相を取り出し、予め55℃に加熱しておいたトルエン入りの反応フラスコに、1時間を要して滴下した。滴下終了後、2時間攪拌して、反応液を分液した。水相からn-ブタノール10 mLで抽出したものを有機相に合わせた後、エバポレータにて溶剤回収を行った。得られた粗製物4.17 gをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）で分離精製し、標題化合物5.51 gを得た。収率40%。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz)  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) : 1.2 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.3-1.9 (m, 4H), 1.9-2.1 (m, 2H), 3.7 (m, 2H), 3.9-4.0 (m, 1H), 4.9 (br, 1H)。

【0059】

実施例11 (R, R) - 2 - N - エチルオキシカルボニルアミノシクロペンタノールの合成

50 mL反応フラスコに (R, R) - 2 - ヒドロキシシクロペンタンカルボン酸ヒドラジド1.00 g (6.94 mmol)、トルエン2 mL及び水2.5 mLを加え、35%塩酸0.76 mL (7.63 mmol) を3℃で30分を要し

て滴下した。次にエタノール2 mL (26.3 mmol)を加えた後、亜硝酸ナトリウム0.526 g (7.63 mmol)の1 mL水溶液を2℃で1時間を要して滴下した。滴下終了後、1時間攪拌し、この反応液から有機相だけを分取して、予め55℃に加熱しておいたトルエン入りの反応フラスコに、1時間を要して滴下した。滴下終了後、2時間攪拌し、反応液を分液した。水相からn-ブタノール2 mLで抽出したものを有機相に合わせた後、エバポレータにて溶剤回収を行った。得られた粗製物1.12 gをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で分離精製し、標題化合物0.46 gを得た。収率36%。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz)  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 1.2 (t, J=7 Hz, 3H), 1.3–1.8 (m, 4H), 1.9–2.1 (m, 2H), 3.6–3.7 (m, 2H), 4.0 (m, 1H), 4.8 (br, 1H)。

#### 【0060】

実施例12 (S, S)-2-N-ベンジルオキシカルボニルアミノシクロペンタノールの合成

50 mL反応フラスコに(S, S)-2-ヒドロキシシクロペンタンカルボン酸ヒドラジド1.40 g (9.71 mmol)、トルエン3 mL及び水3.5 mLを加え、35%塩酸1.1 mL (10.7 mmol)を0℃で15分を要して滴下した。次に、ベンジルアルコール1.4 mL (13.5 mmol)を加えた後、亜硝酸ナトリウム0.737 g (10.7 mmol)の1.4 mL水溶液を2℃で1時間を要して滴下した。滴下終了後、1時間攪拌し、この反応液から有機相だけを分取して、予め55℃に加熱しておいたトルエン入りの反応フラスコに、1時間を要して滴下した。滴下終了後、2時間攪拌し、反応液を分液した。エバポレータにて溶剤回収を行い、得られた粗製物2.12 gをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で分離精製し、標題化合物0.90 gを得た。収率39%。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz)  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 1.2–1.8 (m, 4H), 1.9–2.1 (m, 2H), 3.6–3.7 (m, 2H), 4.0 (m, 1H), 4.9 (br, 1H), 5.1 (s, 2H), 7.3–7.4 (m, 5

H)。

【0061】

実施例13 (R, R) - 2 - N - ベンジルオキシカルボニルアミノシクロペンタノールの合成

50 mL 反応フラスコに (R, R) - 2 - ヒドロキシシクロペンタンカルボン酸ヒドラジド 0.500 g (3.47 mmol)、トルエン 1.5 mL 及び水 0.5 mL を加え、濃塩酸 0.398 g (3.82 mmol) を 3℃ で 30 分を要して滴下した。次に亜硝酸ナトリウム 0.263 g (3.82 mmol) の 0.5 mL 水溶液を 3℃ で 1 時間を要して滴下した。滴下終了後、1 時間攪拌した。この反応液から有機相だけを分取して、予め 55℃ に加熱しておいたベンジルアルコールとトルエン入りの反応フラスコに、60℃ で滴下した。滴下終了後、2 時間攪拌した後、反応液を分液し、有機相を 5 mL の飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。エバポレータにて溶剤回収を行い、得られた粗製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）で分離精製し、標題化合物 0.498 g を得た。収率 61%。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz)  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) : 1.2 - 1.8 (m, 4H), 1.9 - 2.1 (m, 2H), 3.6 - 3.7 (m, 2H), 4.0 (m, 1H), 4.9 (br, 1H), 5.1 (s, 2H), 7.3 - 7.4 (m, 5H)。

【0062】

実施例14 (R, R) - 2 - アミノシクロペンタノールの合成

100 mL オートクレーブに (R, R) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノシクロペンタノール 5.85 g (24.9 mmol) と 5% パラジウム - 炭素 2.34 g を加え、予め脱気しておいたメタノール 29 mL を窒素雰囲気下に加え、水素圧 2 MPa で、50℃ で 3 時間攪拌した。セライトでパラジウム - 炭素を濾別後、濾液をエバポレータで濃縮し、粗製物 2.60 g を得た。得られた粗製物をクーゲルロールで蒸留精製し、標題化合物 1.42 g を得た。収率 45%。この化合物のエナンチオマー過剰率はガスクロマトグラフィー（カラム：Chiral Dex G-PN）で分析したところ、99% ee 以上であった。

$^1\text{H-NMR}$  (500MHz)  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.2–1.3 (m, 1H), 1.5 (m, 1H), 1.6–1.7 (m, 2H), 1.9–2.0 (m, 2H), 2.3–2.5 (br, 3H), 3.0 (m, 1H), 3.7 (m, 1H)。

## 【0063】

実施例15 (S, S) – 2 – アミノシクロペンタノールの合成

50mLオートクレーブに (S, S) – 2 – ベンジルオキシカルボニルアミノシクロペンタノール 0.900g (3.82mmol) と 5%パラジウム–炭素 0.36g を加え、予め脱気しておいたメタノール 4.5mL を窒素雰囲気下に加え、水素圧 2MPa で、50℃で3時間攪拌した。セライトでパラジウム–炭素を濾別後、濾液をエバポレータで濃縮し、標題化合物 0.59g を得た。このもののエナンチオマー過剰率は 99% ee 以上であった。

$^1\text{H-NMR}$  (200MHz)  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.2–1.3 (m, 1H), 1.5 (m, 1H), 1.6–1.7 (m, 2H), 1.9–2.0 (m, 2H), 2.3–2.5 (br, 3H), 3.0 (m, 1H), 3.7 (m, 1H)。

## 【0064】

実施例16 (R, R) – 2 – アミノシクロペンタノール塩酸塩の合成

100mLオートクレーブに (R, R) – 2 – ベンジルオキシカルボニルアミノシクロペンタノール 15g (70.7mmol) と 5%パラジウム–炭素 0.3g を加え、予め脱気しておいたメタノール 45mL を窒素雰囲気下に加え、水素圧 2MPa で、50℃で3時間攪拌した。セライトでパラジウム–炭素を濾別後、濃塩酸を pH = 3 になるまで加えた。水相を濃縮し標題化合物 (塩酸塩) 7.9g を得た。収率 79.2%。

## 【0065】

実施例17 (R, R) – 2 – アミノシクロペンタノール塩酸塩の合成

30mL反応フラスコに (R, R) – 2 – ベンジルオキシカルボニルアミノシクロペンタノール 1g (4.25mmol) とカリウムトリメチルシラノレート ( $\text{KOSiMe}_3$ ) 1.8g (1.40mmol) 及びテトラヒドロフラン 5mL

Lを加え70℃で3時間攪拌した。メタノール5mlを加え、濃塩酸をpH=3になるまで滴下した。溶媒を留去後メタノールを加え、不溶物をろ去後、メタノールを留去して、標題化合物（塩酸塩）0.40gを得た。収率70.0%。

【0066】

【発明の効果】

本発明の製造方法によれば、工業的に入手容易なβ-ケートエステル類の不斉水素化により得られる光学活性ヒドロキシカルボン酸エステルから、短工程で且つ高収率で、光学純度の高い光学活性アミノアルコールを製造することができる。

本発明の製造方法は、従来の製造方法と比較して、煩雑な合成経路を経ることもなく、経済的に優れ、工業的にも有利な方法である。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 本発明は、入手容易で安価な原料を用い、経済性や効率性に優れ工業的に適した光学活性アミノアルコール類、特にトランス体の光学活性アミノアルコール類の製造方法を提供することを目的とする。

【解決手段】 本発明は、入手が容易な $\beta$ -ケトエステル類を不斉水素化して得られるトランス体の光学活性ヒドロキシエステル類にヒドラジンを作用させ、対応する光学活性ヒドラジノカルボニルアルコール類となし、次いでアルコールの存在下、クルチウス (Curtius) 転位反応を行い光学活性アルコキシカルボニルアミノアルコール類を得、更にアミノ基の保護基を脱保護することからなる、光学活性アミノアルコール類の製造方法に関する。本発明の製造方法によれば、目的物質を高い光学純度で、且つ高収率で得ることができる。

【選択図】 なし